



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA ACADÉMICO PROFESIONAL DE NUTRICIÓN

**Vitamina D como coadyuvante en el tratamiento de COVID-19:
Revisión Sistemática**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE :
LICENCIADA EN NUTRICIÓN

AUTORA:

Rojas Tacanga, Linda Saraí (ORCID: 0000-0002-8859-5736)

ASESOR:

Dr. Díaz Ortega, Jorge Luis (ORCID: 0000-0002-6154-8913)

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:

Promoción de la salud y desarrollo sostenible

TRUJILLO – PERÚ

2021

Dedicatoria

A todas las personas
que me acompañaron
y ayudaron en todo mi
proceso académico.

Agradecimiento

A Dios, por ser mi fortaleza en todo momento.

A mis padres, Chali Rojas y Teresa Tacanga,
por el apoyo incondicional y permitirme llegar
a dónde estoy.

A mi asesor de tesis, el Dr. Jorge Díaz,
por la paciencia y guía brindada.

A mis mejores amigas, Eliana Li y Perla Lozada,
por las risas y el apoyo que nunca faltó.

A mis seres de luz, que me enseñaron que el
amor viene de distintas maneras y
que fueron mi soporte emocional.

Índice de contenidos

Dedicatoria	II
Agradecimiento	III
Índice de contenidos	IV
Índice de tablas	V
Índice de figuras	V
Resumen	VI
Abstract	VII
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	4
III. METODOLOGÍA	9
3.1. Tipo y diseño de investigación	9
3.2. Variable y operacionalización	9
3.3. Población, muestra y muestreo	10
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección datos	11
3.5. Procedimientos	12
3.6. Método de análisis de datos	13
3.7. Aspectos éticos	13
IV. RESULTADOS	14
V. DISCUSIÓN	21
VI. CONCLUSIONES	29
VII. RECOMENDACIONES	29
REFERENCIAS	30
ANEXOS	

Índice de tablas

Tabla 1. Características extraídas de los artículos observacionales	15
Tabla 2. Características extraídas de los ensayos clínicos incluidos	18

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática	14
Figura 2. Análisis de riesgo de sesgo de los artículos elegidos	20

Resumen

El COVID-19 es una enfermedad con alta mortalidad a nivel mundial, diversos estudios señalan que la vitamina D influye positivamente en la recuperación de pacientes con COVID-19, mejorando la sintomatología, el riesgo de ingreso a UCI y la mortalidad. El objetivo fue evaluar si la suplementación con vitamina D es eficaz como coadyuvante en el tratamiento farmacológico de pacientes con COVID-19. Se realizó una búsqueda desde enero hasta octubre del 2021 en la base de datos de Scopus, ScienceDirect, PubMed, Google Académico y Cochrane Library, tomando en cuenta las variables “Vitamina D” y “COVID-19” y dentro de la última las subvariables “Síntomas”, “UCI” y “Mortalidad”; se utilizó el análisis de riesgo de sesgo del manual de Cochrane. Se obtuvieron 4 ensayos clínicos para el análisis. Se concluyó que la administración de los diferentes tipos de vitamina D parece intervenir en la reducción de la sintomatología, riesgo de ingreso a UCI y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, sin embargo, las evidencias no son lo suficientemente significativas para afirmar que la vitamina D tiene un efecto en la recuperación de COVID-19. Se recomienda realizar ensayos clínicos con mayor población para lograr evidencias concretas.

Palabras claves: vitamina D, tratamiento farmacológico, COVID-19. (Descriptor de Ciencias de la Salud (DeSC) y National Library of Medicine (MeSH))

Abstract

COVID-19 is a disease with high mortality worldwide. Several studies indicate that vitamin D has a positive influence on the recovery of patients with COVID-19, improving symptomatology, the risk of admission to the ICU and mortality. The aim was to evaluate whether vitamin D supplementation is effective as an adjuvant in the pharmacological treatment of patients with COVID-19. The search was performed from January to October, 2021 in the Scopus, ScienceDirect, PubMed, Google Scholar and Cochrane Library databases, taking into account the variables "Vitamin D" and "COVID-19" and within the latter the subvariables "Symptoms", "ICU" and "Mortality"; the risk of bias analysis of the Cochrane manual was used. Four clinical trials were obtained for analysis. It was concluded that the administration of different types of vitamin D appears to intervene in the reduction of symptomatology, risk of ICU admission and mortality in hospitalized patients with COVID-19, however, the evidence are not significant enough to affirm that vitamin D has an effect on the recovery of COVID-19. Clinical trials with larger population are recommended to achieve concrete evidence.

Keywords: Vitamin D, drug therapy, COVID-19. (Descriptors in Health Sciences (DeSC) and National Library of Medicine (MeSH))

I. INTRODUCCIÓN

El COVID-19 es un nuevo tipo de neumonía respiratoria y enfermedad sistémica persistente generada tras la infección con el SARS-CoV-2.¹ Esta enfermedad fue inicialmente reportada en China, exactamente en la ciudad de Wuhan, en diciembre del 2019.² Según la OMS, hasta diciembre del 2020 se han registrado más de 1,5 millones de muertes y a la actualidad, las cifras siguen en aumento, particularmente en países de ingresos bajos y medianos, causando enormes costos a individuos, comunidades, sistemas de salud y economías, convirtiéndose en una pandemia cada vez más importante a nivel mundial.^{3,4} Según el Ministerio de Salud, hasta la actualidad se han reportado más de 2 millones de casos positivos y 193 mil muertes en Perú,^{5,6} En la región de La Libertad, se reportaron más de 83 mil casos positivos y cerca de 10 mil muertes.⁶

Las manifestaciones clínicas más comunes de COVID-19 son tos no productiva, fiebre, fatiga, disnea, recuentos normales o disminuidos de leucocitos, mialgia y prueba radiográfica de neumonía.⁷ Aunque comúnmente, la mayoría de las personas con COVID-19 son asintomáticos o solo desarrollan síntomas respiratorios leves, un número significativo de pacientes desarrolla disfunción orgánica como shock, insuficiencia renal y/o cardíaca aguda, síndrome de dificultad respiratoria aguda, y la muerte en casos graves.⁸

Nuestro sistema inmunológico desenvuelve un papel significativo en la lucha ante el coronavirus, diversos estudios asignan al sistema inmunitario innato, como la primera línea de defensa.^{9,10,11} Una parte importante de la inmunidad innata es la respuesta celular autónoma de las células infectadas por el virus, que está influenciado por la biología de los receptores y los factores anticonceptivos para la entrada viral, así como todos los mecanismos celulares que determinan el ciclo de vida viral.¹⁰

Desde hace unas décadas, se ha establecido que la vitamina D desempeña un papel en la salud inmune además de sus efectos clásicos sobre la homeostasis del calcio-fosfato y en el control del recambio óseo.¹² El

receptor de la vitamina D (VDR) se expresa en todas las células inmunes, y varias de estas células también son capaces de sintetizar y/o responder al metabolito bioactivo, permitiendo la autocrina y acciones paracrinas de vitamina D.¹³

Algunos estudios indican que los pacientes con dicha enfermedad que presentan niveles séricos de igual o menor de 8 ng/mL o hipovitaminosis D (valores normales 20-40 ng/mL), precisan hospitalización, siendo un factor de riesgo de mortalidad por COVID-19, por consiguiente, se recomienda intervenir en este grupo de paciente mediante la suplementación de vitamina D para mejorar sus niveles séricos y asegurar su sobrevivencia.¹⁴

Otra evidencia que avala la consideración de la vitamina D en la disminución del riesgo de COVID-19 menciona que el brote ocurrió en invierno, cuando la concentración de 25-hidroxivitamina D son bajas; que el número de casos cerca del final del verano es bajo en el hemisferio sur; también se ha encontrado que los bajos niveles de vitamina D contribuye al SDRA; y que la tasa de mortalidad se acrecienta con la edad y las morbilidades asociadas a las enfermedades crónicas, las cuales están relacionadas con la disminución de 25-hidroxivitamina D.¹⁵

Considerando estos hallazgos, se ha evidenciado que en pacientes con COVID-19, el nivel sérico de vitamina D se encuentra disminuida, conllevando a su probable uso en el tratamiento de esta enfermedad, por lo tanto, se plantea la siguiente pregunta, ¿la vitamina D es efectivo como coadyuvante en el tratamiento farmacológico de pacientes con COVID-19?

El presente trabajo de investigación pretende evidenciar la aplicación de la vitamina D como complemento en el tratamiento farmacológico de pacientes con COVID-19, puesto que, hasta la actualidad estudios señalan que los niveles de vitamina D están disminuidos en estos pacientes y que la suplementación de esta vitamina en dosis adecuadas puede contribuir a la prevención e incluso como coadyuvante en la terapéutica farmacológica de la enfermedad, y de esta manera, poder utilizar este tipo de intervención en los diferentes establecimientos de salud.

De acuerdo con lo descrito anteriormente, el presente trabajo tiene como objetivo general evaluar si la suplementación con vitamina D es eficaz como coadyuvante en el tratamiento farmacológico de pacientes con COVID-19. Como objetivos específicos se formuló: analizar la efectividad de la vitamina D en la sintomatología de pacientes hospitalizados con COVID-19, evaluar si la administración de vitamina D tiene influencia en el ingreso de pacientes con COVID-19 a UCI, evaluar si la administración de vitamina D reduce la mortalidad de pacientes con COVID-19.

II. MARCO TEÓRICO

En vista de que la coyuntura por la enfermedad de SarsCoV-2 es reciente, las revisiones sistemáticas sobre el tema aún son escasas a nivel nacional, por consiguiente, se describirán como antecedentes las revisiones sistemáticas internacionales.

En la revisión sistemática realizada por Das R et al¹⁶, evaluaron la efectividad y seguridad de la suplementación de vitamina D como coadyuvante del tratamiento farmacológico de antibióticos de la pulmonía en niños. Se analizaron siete ensayos controlados aleatorizados llevados a cabo en países de baja economía con 1529 niños (780 con pulmonía y 749 con pulmonía grave o muy grave). Obteniendo que los resultados respecto al impacto de la vitamina D no fueron determinantes en paridad con el control: tasa de mortalidad, tiempo hasta término de la enfermedad aguda, duración de la hospitalización y tiempo hasta término de la pirexia. Concluyendo que no hay evidencia segura respecto a si la vitamina D tiene un efecto significativo sobre los resultados. Asimismo, no se evidenció efectos secundarios graves.

Stroehlein J et al¹⁷, mediante una revisión sistemática continua, evaluaron si la suplementación de vitamina D es segura y eficaz en la terapéutica de COVID-19 en comparación de un comparador activo, un placebo o la atención estándar sola. Se buscaron estudios sobre COVID-19 hasta el 11 de marzo de 2021, en los registros de la Biblioteca Cochrane, OMS y Web of Science. Los resultados mostraron que no hay seguridad de que la vitamina D tenga un impacto significativo sobre la mortalidad. Asimismo, indican que la administración de vitamina D posiblemente aminora el requerimiento de ventilación mecánica invasiva, aunque la evidencia es incierta. Concluyendo que, hasta la actualidad la evidencia sobre los efectos, tanto beneficiosas como perjudiciales, de la suplementación de vitamina D como tratamiento de COVID-19 es insuficiente.

Mientras que, Pretelli et al¹⁸ en su revisión sistemática y metaanálisis, evaluaron la asociación entre la vitamina D y el riesgo, la gravedad y la letalidad de la infección por COVID-19 mediante una revisión de 43 estudios

observacionales. Se llevaron a cabo búsquedas en PubMed, EMBASE y la Biblioteca Cochrane desde el principio de la pandemia hasta el 31 de enero de 2021. Encontrando que los pacientes con hipovitaminosis D en comparación con los que tenían niveles normales (OR = 1,26; IC del 95 %, 1,19-1,34; P < 0,01) eran más propensos a una infección por COVID-19. El déficit de vitamina D se asoció, además, con una peor gravedad y una mayor mortalidad que en los pacientes no deficientes (OR=2,6 IC del 95 %, 1,84-3,67; P < 0,01 y OR = 1,22; IC del 95 %, 1,04-1,43; P < 0,01, respectivamente). Concluyendo que los valores reducidos de vitamina D dieron lugar a un mayor riesgo de infección, mortalidad y gravedad la enfermedad.

Asimismo, en la revisión sistemática de Bassatne A et al¹⁹ evaluaron el impacto del estado de la vitamina D y la suplementación en la mortalidad y los resultados de salud relacionados con el COVID-19. Se buscaron en cuatro bases de datos hasta el 18 de diciembre de 2020, y en registros de ensayos hasta el 20 de enero de 2021. En un análisis primario, hubo una tendencia positiva entre el nivel sérico de 25(OH)D <20 ng/ml y mayor riesgo de mortalidad, ingreso en la UCI, ventilación invasiva, ventilación no invasiva o positividad del SARS-CoV-2. Finalmente, los niveles de 25(OH)D fueron significativamente menores en los pacientes positivos con COVID-19, en comparación con los negativos.

Sin embargo, se concluyó que, a pesar de las pruebas disponibles hasta la fecha, procedentes en su mayor parte de estudios observacionales de baja calidad, pueden considerarse que muestran una tendencia que relaciona los niveles disminuidos de 25(OH)D en suero y los resultados de salud referentes con el COVID-19, no se encontró que esta relación fuera estadísticamente significativa.¹⁹

Otro metaanálisis de efectos aleatorios realizado por Abioye A²⁰, revisaron sistemáticamente las pruebas sobre el impacto de los suplementos de micronutrientes para reducir la aparición de IRA y disminuir la durabilidad de los síntomas de IRA entre los adultos. Los resultados mostraron que los suplementos de vitamina D redujeron el riesgo de IRA y acortaron la duración

de los síntomas. Concluyendo que las pruebas globales de los ensayos controlados aleatorios indican que los suplementos de micronutrientes, incluidos el zinc, las vitaminas C y D, y los suplementos de micronutrientes múltiples pueden ser modestamente eficaces para prevenir las IRA y mejorar su curso clínico. De igual modo, se justifica la realización de más investigaciones para comprender mejor la eficacia que tienen los micronutrientes individuales o múltiples en la infección por el SARS-CoV-2 y en los efectos del tratamiento.

Los coronavirus (CoV) son miembros de la familia Coronaviridae y de la subfamilia Coronavirinae.²¹ La patogénesis del SARS-COV-2 no se entiende completamente, pero nuestro conocimiento de la patogénesis del SARS-CoV y del MERS-CoV nos da una idea de la patogénesis del SARS-CoV-2.²²

A diferencia de otros agentes virales comunes (por ejemplo, adenovirus, rinovirus, norovirus, gripe, virus sincitial respiratorio), el CoV no ha demostrado causar una enfermedad más grave en sujetos inmunocomprometidos. En el caso de esta familia de virus, la respuesta inmunitaria innata del huésped parece ser el principal motor del daño tisular durante la infección.²³

La inmunidad innata del huésped reconoce los Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMPs) virales a través de los receptores tipo Toll (TLRs). Esta interacción activa el factor de transcripción del factor nuclear Kappa-cadena luminosa-potenciador de células B activadas (NFkB) y las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), lo que conduce a la expresión de factores proinflamatorios.²⁴

La infección por CoV promueve la síntesis de interferón I (IFN) y estimulación de las vías de señalización (como NFkB, MAPKs y JAK-STAT), desencadenando la fagocitosis de las células, la maduración de las células dendríticas (DC) y la quimiotaxis de las células inmunitarias. Los estudios sobre el MERS-CoV muestran que el virus puede infectar directamente a los macrófagos y las CD, lo que provoca una desregulación en la presentación de antígenos y la producción de citoquinas.²⁵

Esto da lugar a la activación de las cascadas inflamatorias que contribuyen al control viral y al daño tisular.²⁶ Los hallazgos histopatológicos de los pacientes que presentan cuadros de neumonía tras la infección por SARS-CoV muestran signos de respuesta inflamatoria inespecífica (por ejemplo, edema, infiltración de células inmunitarias) pero también degeneración severa y daño de las células epiteliales alveolares.²⁷

Un estudio de pacientes hospitalizados con COVID-19 reveló altos niveles de citoquinas proinflamatorias circulantes (como IL1, IL2, IL6, IL7, IL8, IL10, IL21, G-CSF, IP-10, TNF, MIP-1A y MCP-1).²⁸ Esta llamada "tormenta de citoquinas", en fila con las infecciones por MERS-CoV y SARS-CoV, conduce a la acumulación de células y líquido en el tejido pulmonar, con un daño alveolar difuso que da lugar a una insuficiencia respiratoria.^{29,30}

Hay pruebas de que la desregulación de la respuesta inmunitaria innata contribuye a la presentación clínica de los pacientes graves con COVID-19. Se ha evidenciado que niveles altos de IL-6 se relacionan con la mortalidad y la necesidad de ventilación mecánica en pacientes hospitalizados.³¹

La vitamina D es un precursor hormonal esteroideo multifuncional más conocido por su papel en el sostenimiento de la homeostasis del calcio-fosfato y la salud ósea.¹² No obstante, diversos estudios indican que la vitamina D tiene efectos extraesqueléticos, como la regulación de las respuestas inmunitarias, la inflamación y el estrés oxidativo, y la prevención del cáncer.^{32,33}

Dicha vitamina está disponible de forma endógena en dos formas principales: el ergocalciferol (VD₂), disponible en la dieta en una variedad de verduras y alimentos enriquecidos, y el colecalciferol (VD₃), presente en algunos alimentos de origen animal y puede sintetizarse en la piel por conversión a partir del 7-dehidrocolesterol en una vía de varios pasos dependiente de la luz ultravioleta.³⁴

Esta vitamina desempeña un importante papel en el sistema inmunitario mediante la regulación de la expresión de genes que generan mediadores

proinflamatorios e inhiben la proliferación de células proinflamatorias, ambas implicadas en la fisiopatología de las enfermedades inflamatorias.^{35,36,37}

Mientras que, en el sistema adaptativo, regula la inmunidad adaptativa al inhibir la maduración de las células dendríticas, limitando así su capacidad de presentar antígenos a los linfocitos T, y cambiando el perfil de las células T de los subconjuntos proinflamatorios Th1 y Th17 a Th2 y Treg, que inhiben los procesos proinflamatorios.^{38,39}

Recientemente, la insuficiencia de vitamina D ha surgido como otro posible factor de riesgo.^{40,41,42} Diversos análisis recientes de datos de los pacientes de COVID-19 de Alemania, Reino Unido, Estados Unidos, Francia, España, Italia, China y Corea del Sur mostraron que una deficiencia grave de vitamina D se correlaciona con un alto PCR (Proteína C-Reactiva) en pacientes con infección por COVID-19.⁴³

En vista del interés actual en la vitamina D como factor potencial en la pandemia de COVID-19, algunos autores indican que la vitamina D puede estar involucrada como facilitador de la inmunocompetencia en relación con la inmunidad innata y adaptativa en los pacientes de COVID-19. Tal efecto supresor de la vitamina D en la respuesta hiperinflamatoria ya se sugirió durante la pandemia de gripe española.⁴⁴

III. METODOLOGÍA

3.1. Tipo y diseño de investigación

El presente trabajo tuvo un enfoque cualitativo, de tipo básico, de revisión sistemática.

3.2. Variable y operacionalización

Variable 01: **Vitamina D**

- **Definición conceptual:** Vitamina liposoluble que según sus niveles séricos tiene un efecto modulador en el sistema inmunológico.⁴⁵
- **Definición operacional:** Se determinó a través de los artículos de fuentes primarias que indiquen la aplicación de suplementación de vitamina D.
- **Indicadores:** Estudios que consideraron en su metodología un grupo experimental con suplementación de vitamina D y un grupo placebo.
- **Escala de medición:** Cualitativa nominal.

Variable 02: **COVID-19**

- **Definición conceptual:** Enfermedad infecciosa causada por el SARS-Cov-2 que en casos graves presentan síndrome de distrés respiratorio agudo que puede desencadenar la muerte.⁴⁶
- **Definición operacional:** Se consideraron aquellas investigaciones de fuentes primarias en las que la detección de SARS-Cov-2 positivo se realizó con la prueba molecular y/o antígeno debido a su mayor sensibilidad y especificidad.
- **Indicadores:** Estudios que consideraron en su metodología pruebas de SARS-Cov-2 positivo o negativo.
- **Escala de medición:** Cualitativa nominal

3.3. Población, muestra y muestreo

3.3.1. Población

Todos los artículos científicos sobre estudios primarios publicados en revistas indexadas relacionados a la vitamina D, en el tratamiento de COVID-19.

3.3.2. Muestra

La muestra fueron los artículos incluidos para el análisis de acuerdo a los criterios de inclusión.

- **Criterios de inclusión:**

- Tipo de estudio: ensayos clínicos que investiguen la aplicación de la vitamina D en pacientes con SARS-Cov-2.
- Tipo de participantes: personas mayores de 18 años de edad.
- Tipos de intervención: En cuanto a la vitamina D, aquellos artículos que el rango de dosis sea entre 800 IU a 200 000 UI de vitamina D, rango de días de tratamientos entre 1 día a 3 meses.
- Que considere los siguientes resultados (outcomes): efectividad o no de la vitamina D en la sintomatología, ingreso a UCI y la mortalidad de pacientes hospitalizados con COVID-19.
- Estudios en idiomas inglés, español y portugués.

- **Criterios de exclusión:**

- Estudios no disponibles en texto completo.
- Estudios mayores a 3 años de antigüedad de publicación.

Unidad de análisis: Artículos científicos que incluyeron las variables de investigación “Vitamina D”, “coadyuvante” y “Covid-19”

3.4. Técnicas e instrumentos de recolección datos

Se utilizó la técnica de análisis documental y bibliográfica de ensayos clínicos en revistas indexadas, que se buscó en las bases de datos científicas en los idiomas inglés, español y portugués. Como instrumento se utilizó la ficha de selección de fuentes de consultas potenciales teniendo en cuenta la terminología de búsqueda y criterios de selección.

Dicha ficha consta de 3 criterios los mismos que contienen en el primer criterio contiene 6 ítems: título y resumen relacionado con las variables, texto completo en línea y/o que sea descargable directamente o por herramientas externas, estudios revisados por pares, estudios con antigüedad de publicación no mayor de tres años, estudios en idioma inglés, español o portugués; y si el artículo es de diseño de estudio clínico.

En el segundo criterio se asignaron 17 ítems: estudios realizados en seres humanos, pacientes mayores de 18 años, son adecuados los criterios de elegibilidad del paciente, el tamaño de la muestra fue determinado estadísticamente, si indica los procedimientos explícitos para el enrolamiento de los participante, si el muestreo fue aleatorio, describe el método de asignación aleatoria utilizado, indica si se mantuvo la secuencia de asignación oculta hasta el final del estudio indica si hubo enmascaramiento o doble enmascaramiento en la muestra, indica el procedimiento de reclutamiento, indica los grupos de tratamientos con el fármaco (o producto) bien definidos (dosis y/o cantidad, días de tratamiento), indican cuáles fueron las medidas adoptadas para la adherencia de los pacientes, indica si se compara con un placebo, y en las mismas condiciones que los tratamientos, presenta evaluación y reporte de reacciones adversas, presenta evaluación de calidad de vida relacionada a salud, y si los resultados se relacionan con el objetivo propuesto.

Finalmente, en el tercer criterio 2 Ítems: si el estudio ha sido aprobado por un comité de ética, si indica consentimiento informado de los pacientes. Todos ellos fueron calificados con respuestas de sí o no.

3.5. Procedimientos

Para la búsqueda se utilizó las bases de datos de Scopus, PubMed, ProQuest, ScienceDirect, EBSCO.

La presente revisión se realizó a través de una búsqueda sistemática mediante los siguientes términos relacionados a las variable VITAMINA D: “vitamin D” OR “ergocalciferol” OR “Cholecalciferol” OR “calciferol” OR “1,25-dihydroxyvitamin D” entre otros términos MeSH relacionados, con la siguiente variable COVID 19: “Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2” OR “SARS-Cov-2” OR “2019 NCOV”, entre otros términos MeSH relacionados, finalmente se elaboraron algoritmos con el termino AND para relacionar las variables con sus términos MESH para cada base. (Ver anexo 2)

La búsqueda inició el 15 de enero del 2021 hasta el 24 de octubre del 2021. Asimismo, en la presente revisión sistemática se trabajó con dos revisores independientes.

Una vez obtenidos los primeros resultados de las búsquedas, se procedió a eliminar artículos teniendo en cuenta los siguientes aspectos: artículos repetidos, aquellos que no presentaban las variables que se necesitaba y de texto incompleto o no descargable, una vez teniendo los artículos aptos, se extrajo los datos necesarios para la presente revisión.

Para la filtración final de los artículos se procedió a utilizar la ficha de selección de fuentes de consulta potenciales, en el cual se evaluó en el criterio de tamizaje: texto completo, idioma inglés, español o portugués, con una antigüedad no mayor a 3 años, que tengan las variables de investigación: vitamina D y COVID-19, que sean ensayos clínicos; en el criterio de elegibilidad: pacientes entre 18 y 80 años de

edad, con diagnóstico SARS-CoV-2 confirmado, que señalen los grupos con tratamiento de vitamina D (dosis y días de tratamiento), que indique cómo fue el protocolo de adherencia, si se compara con un placebo y si los resultados relacionan a la vitamina D con la recuperación del COVID-19, también si son descritos correctamente y si su prueba estadística es la adecuada, obteniendo los artículos finales a utilizar. (Ver anexo 3).

Asimismo, se realizó el análisis de riesgo basados en 6 dominios de Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas, el cual permitió verificar en los ensayos: sesgos de generación de secuencia aleatoria, ocultamiento de la asignación, sesgo de notificación de informes selectivos, sesgo de desempeño cegamiento (participantes y personal), sesgo de detección cegamiento (evaluación de resultados), datos de resultados incompletos.⁴⁷

3.6. Método de análisis de datos

Ya obtenidos los datos de los artículos finales que se incluyeron en la selección, se realizó un flujograma que permitió identificar la secuencia del proceso de recolección, elegibilidad e inclusión de artículos para su discusión, los cuales se presentaron en tablas. El análisis de riesgos de sesgos se presentó en un gráfico.

3.7. Aspectos éticos

El estudio se desarrolló de acuerdo a los principios del Código de Ética en Investigación de la Universidad César Vallejo, teniendo en cuenta los artículos 6°, 7°, 8°, 9° y 15° que indican la práctica de la honestidad, el rigor científico, la competencia profesional y científica, la responsabilidad, la política antiplagio y denegar la falsificación de datos.

IV. RESULTADOS

Identificación de estudios vía base de datos y registros

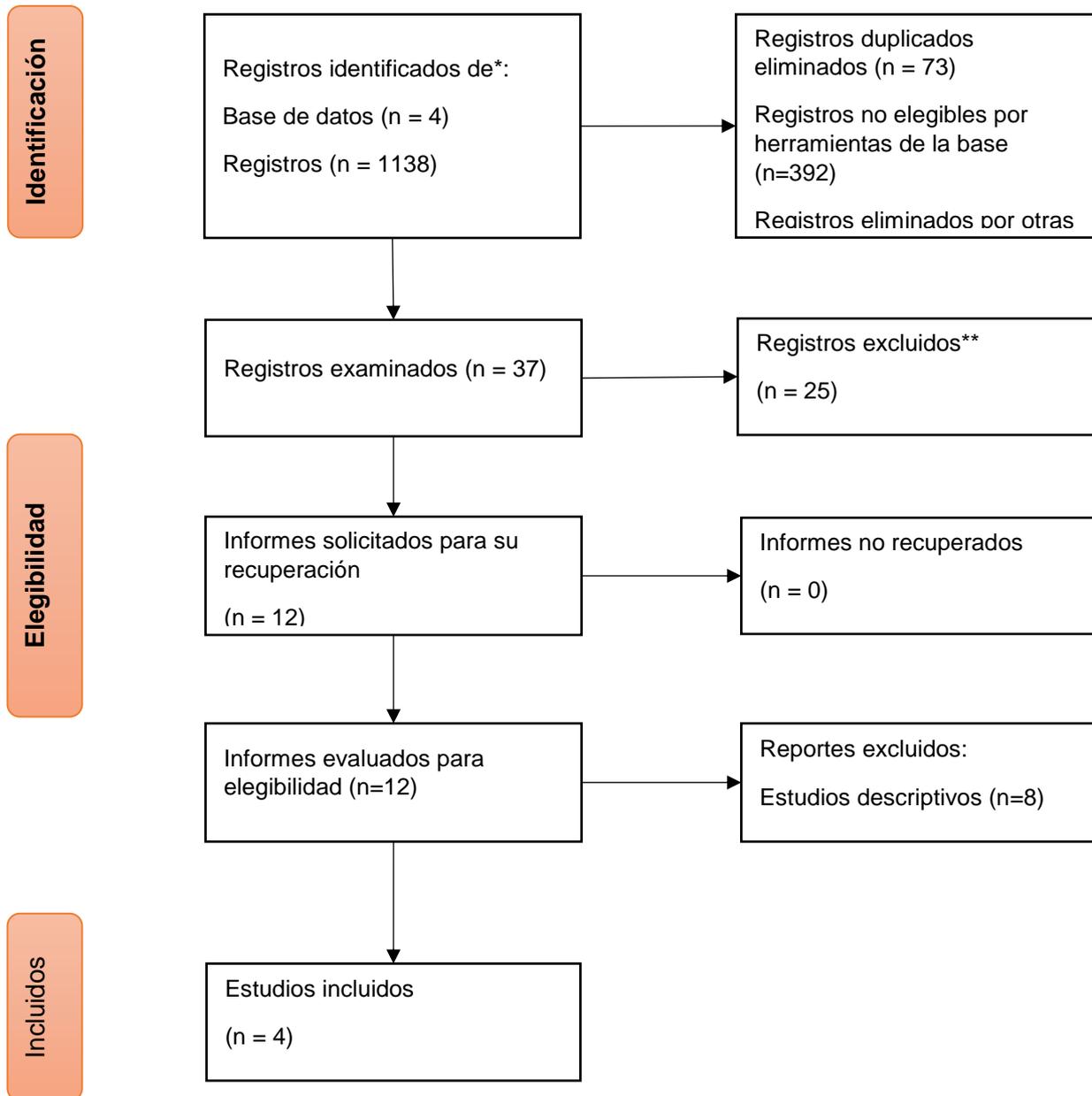


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.⁴⁸

Tabla 1. Características extraídas de los artículos observacionales.

ESTUDIOS CLÍNICOS OBSERVACIONALES:

Primer autor (Año de public.)	Diseño de estudio	Pacientes (número)	Edad (rango)	Tratamiento en estudio	Tratamiento Comparativo	Administración	(No severos)	(ingreso a UCI)	(Mortalidad)
Nogues et al. (2021) ⁴⁹	Cohortes prospectivo	838	>18 años	Grupo Calcifediol: 447 (53,3%) (266 ug/cap.) Oral	Grupo Control: 391 (46,7%)	1ºdosis (2 caps.) - día 0 2ºdosis (1 cap.) - día 3 3ºdosis (1 cap.) - día 7 4ºdosis (1 cap.) - día 15 5ºdosis (1 cap.) - día 30	-----	Grupo Calcifediol: (20/447) 4,5% SI (427/447)95,5% NO Grupo Control: (82/391) 21,0% SI (309/391)79,0% NO (P<0,0001)	Grupo Calcifediol: (21/447) 4,7% SI (426/447) 95,3% NO Grupo Control: (62/391) 15,9% SI (329/391)84,1% NO (P<0,0001)
Alcalá et al. (2021) ⁵⁰	Cohorte multicéntrico	537	67	Grupo con calcifediol oral (un centro): 79 (14,7%) 532 ug	Grupo control (5 centros): 458 (85,3%)	Calcifediol oral (25-hidroxitamina D3) 1º dosis: (532 ug) Día 0, 2º dosis (266 ug) día 3 3º dosis día 7, y luego 4º dosis 14 días hasta el alta o ingreso en la UCI	-----	Grupo calcifediol: 3/79 (4%) Grupo control 26/458 (6%) p=0,36	Grupo calcifediol 4 (5%) Grupo control 90 (20%) p<0,001

Ohaegbula et al. (2020) ⁵¹	Serie de casos	4	41 – 74 años	Dosis Alta: 50000 IU /día	Dosis Estándar: 1000 IU /día	5 días	-----	Dosis Alta: (0/2) 0% SI (2/2)100% NO Dosis Estándar: (0/2) 0% SI (2/2)100% NO	Dosis Alta: (0/2) 0% SI (2/2)100% NO Dosis Estándar: (0/2) 0% SI (2/2)100% NO
Oristrell et al. (2021) ⁵²	Cohorte	18756	>18 años Promedio 70.2 (±15.6)	Grupo con calcitriol: 6252 (33,33%) No se indica la dosis	Grupo control: 12,504 (66,67%)	No se indica	-----	Grupo Calcitriol 85 (1,4%) Grupo control 241 (1,9%) (HR 0,68 [CI 95% 0,53–0,87], p = 0,002	Grupo Calcitriol 76 (1,2%) Grupo control 208 (1,7%) HR 0,75 [CI 95% 0,57–0,97]; p = 0,031
Annweiler et al. (2021) ⁵³	Cuasi experimental	95	88.0 ± 5.5	Grupo con vitamina D: 67(70,52%)	Grupo control: 28(29,47%)	50 000 UI de vitamina D3 por mes ó 80 000 UI ó 100 000 UI ó 200 000 UI de vitamina D3 cada 2 a 3 meses ó suplementación diaria 800 IU (en un paciente*)	-----	-----	Grupo Vitamina D: 16/67 (23,9%) Grupo control: 13/28 (46,4%) p=0.030
Arenas et al. (2021) ⁵⁴	Cohorte multicéntrico	288	72.4 ± 12.6	Grupo: Cualquier Vitamina D 137/288 Un tipo de Vitamina D: 125/288	Grupo sin Vitamina D 151/288	Es heterogéneo: Calcidiol dosis (mcg/month, median, [IQR]): 399 [399–798] Calcitriol dosis (mcg/week median, [IQR]) 1.75 [0,99–1,83]	-----	-----	Grupo Vitamin D derivados: 0,493 [0,310–0,782] p=0,003 Calcidiol dosis (mcg/mes): 0,999 [0,999–1,000] p>0,05

				Dos tipos de vitamina D: 12/288			Paricalcitol dosis (mcg/week median, [IQR]): 4,10 [2,25–5,60]			Calcitriol dosis (mcg/semana): 0,489 [0,110–2,175] p>0,05 Paricalcitol dosis mcg/semana): 0,915 [0,749–1,118] p>0,05
Wen Tan et al. (2020) ⁵⁵	Cohorte	43	>0= 50	Grupo con Vitamina D, magnesio y Vitamina B12	Grupo sin Vitamina D/magnesio/Vitamina B12		Dosis oral única diaria de vitamina D3 (colecalfiferol) 1000 UI, óxido de magnesio 150 mg y vitamina B12 (metilcobalamina) 500 mcg durante un máximo de 14 días.	-----	Grupo con vitamina D/Mg/B12: 1(5,9%) Grupo sin vitamina D/mg/B12: 8(30,8%) p<0,01	-----
Cereda et al. (2020) ⁵⁶	Casos y controles	324	73.5 (14.7)	Grupo con vitamina D: 18/170 (10,6%)	Grupo control: 152/170 (89,4%)		25.000 UI / mes en los últimos 3 meses [800 UI / día]	-----	-----	Grupo con Vitamina D: 7/18 (38,9%) Grupo control: 40/152 (26,3%) OR 1.78 [0,64- 4,91] p=0,26 OR Ajustado 2,42 [0,78 – 7,49]

*ug: microgramos

** IU: unidades internacionales

Tabla 2. Características extraídas de los ensayos clínicos incluidos.

ESTUDIOS CLÍNICOS DE INTERVENCIÓN:

Primer autor (Año de public.)	Diseño de estudio	Pacientes (número)	Edad (rango)	Tratamiento en estudio	Tratamiento Comparativo	Administración	Resultados Significativos (No severos)	Resultados Significativos (Severidad - ingreso a UCI)	Resultados Significativos (Mortalidad)
Sabico et al. (2021) ⁵⁷	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	69	49,8 ± 14,3 años	1000IU 33 (47,8%) 125 µg colecalfiferol	5000IU 36 (52,2%) 25 µg colecalfiferol	1000IU/5000IU 1 dosis diaria por 14 días	Remisión de la Tos 1000IU: 9,1 ± 0,8 días 5000IU: 6,2 ± 0,8 días (P=0.007) Remisión de la ageusia 1000IU: 16,9 ± 1,7 días 5000IU: 11,4 ± 1,0 días (P=0.035)	1000IU: (3/33) 9,1% SI (30/33)90,9% NO 5000IU: (2/36) 5,6% SI (13/26)94,4% NO (P=1.0)	1000IU: (0/33) 0,0% SI (33/33)100,0% NO 5000IU: (1/36) 2,8% SI (35/26)97,2% NO
Entrenas et al. (2020) ⁵⁸	Ensayo clínico piloto paralelo, abierto, aleatorizado,	76	>18 años	Grupo Calcifediol: 50 (65,8%) (266 ug/cap.)	Grupo Control: 26 (34,2%)	1ºdosis (2 caps.) día 0 2ºdosis (1 cap.) día 3 3ºdosis (1 cap.) día 7 1 semanal hasta el alta	-----	Grupo Calcifediol: (1/50) 2,0% SI (49/50)98,0% NO Grupo Control: (13/26) 50,0% SI (13/26)50,0% NO (P<0,001)	Grupo Calcifediol: (0/50) 0,0% SI (50/50)100,0% NO Grupo Control: (02/26) 7,7% SI (24/26) 92,3% NO (P<0,0001)

Murai et al. (2021) ⁵⁹	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico	237	56,2 ± 14,4 años	Grupo Vitamina D: 119/237: 50,21%	Grupo control: 118/237: 49,79%	Dosis única oral de 200000. UI de vitamina D3	-----	Grupo Vitamina D: 16,0% (9,9 to 22,5) Grupo control: 21,2%(14,2 to 29,7) p=0,30	Grupo Vitamina D: 7,6% (3,5 to 13,9) Grupo control: 5,1% (1,9 to 10,7) p=0,43
Sistaniza d et al. (2021) ⁶⁰	Ensayo clínico prospectivo aleatorizado	36 pacientes UCI ventilados	>18 años	Grupo Vitamina D: 16/30 (53,33%)	Grupo control: 14/30 (46,67%)	Dosis única de 300,000 UI de vitamina D intramuscular	-----	Grupo Vitamina D*: Tiempo de permanencia: 18,31 ± 8,43 días Grupo Placebo: 25,43 ± 6,60 días p= 0,017	Grupo Vitamina D 31,25% Grupo Placebo: 85,71% p= 0,003

Autor - Año de publicación	1	2	3	4	5	6
Sabico (2021)	BAJO	ELEVADO	BAJO	ELEVADO	BAJO	BAJO
Entrenas (2020)	ELEVADO	BAJO	ELEVADO	BAJO	BAJO	BAJO
Murai (2021)	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO	BAJO
Sistanizad (2016)	BAJO	BAJO	BAJO	POCO CLARO	POCO CLARO	BAJO

Clasificación de sesgo:

ELEVADO	ELEVADO
BAJO	BAJO
POCO CLARO	POCO CLARO

1. Generación de secuencia aleatoria
2. Ocultamiento de la secuencia de asignación
3. Sesgo de notificación de informes selectivos
4. Sesgo de desempeño cegamiento (participantes y personal del estudio)
5. Sesgo de detección de cegamiento (evaluación de resultados)
6. Datos de resultados incompletos

Figura 2. Análisis de riesgo de sesgo de los artículos elegidos.

V. DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática, se evaluaron 3 outcomes en pacientes con COVID-19 (sintomatología, ingreso a UCI y mortalidad) relacionados con la administración de vitamina D como coadyuvante farmacológico, para identificar si existe una influencia positiva o negativa con las características mencionadas.

En la figura 1 se observa el diagrama de flujo de los estudios seleccionados, adaptado al modelo PRISMA, el cual se encuentra dividido en 3 etapas: identificación, elegibilidad e inclusión. En identificación se indica que se utilizaron bases de datos: Scopus, PubMed, ScienceDirect y Google Academic, obteniendo un total de 1138 registros, se eliminaron 73 registros duplicados, 392 que no eran elegibles por herramientas de la base y 636 eliminados por otras razones. En elegibilidad se examinaron 37 registros, siendo excluidos 25 de ellos, posteriormente se recuperaron 12 registros para su respectiva evaluación, de los cuales 8 fueron estudios descriptivos. Por último, en la etapa de inclusión se seleccionaron 4 estudios clínicos.

En la tabla 1 se mencionan las características extraídas de los artículos observacionales. En los estudios de Nogues et al⁴⁹ y Alcalá et al⁵⁰, se evaluaron el efecto del tratamiento con calcifediol (25(OH)D₃) sobre el riesgo de mortalidad de 838 y 537 pacientes hospitalizados con COVID-19 durante un mes. En el primer estudio, 4,5% de los 447 de los pacientes tratados y 21% de los 391 no tratados necesitaron asistencia en UCI; asimismo, la mortalidad fue 4,7% y 15,9% respectivamente.⁴⁹

En el estudio de Alcalá et al⁵⁰, observaron que de 79 pacientes que recibieron tratamiento, 5% murieron; mientras que de los 458 pacientes del grupo control, 20% murieron; dando así un OR de 0,22; sin embargo, los pacientes que recibieron calcifediol tras el ingreso tenían más probabilidades de presentar comorbilidades que los que no recibieron tratamiento.⁵⁰

En ambos estudios se concluyó que en los pacientes hospitalizados con COVID-19, el tratamiento con calcifediol redujo significativamente el ingreso a UCI y la mortalidad en comparación con los pacientes que no recibieron este tratamiento.

Ohaegbulam et al⁵¹, realizaron un estudio de serie de casos llevado a cabo en un hospital de Queens, New York; donde se analizaron 4 pacientes hospitalizados con COVID-19 confirmados, los cuales además de tener IMC similares y autoidentificarse como minorías subrepresentadas, tenían deficiencia vitamina D. Estos pacientes fueron administrados con hidroxiclороquina y vitamina D, ya sea en forma de colecalciferol 1000 UI o con ergocalciferol 50 000 UI por día durante 5 días en la etapa temprana de deterioro clínico; logrando la recuperación tras los 5 días de tratamiento.⁵¹

Si bien los resultados del estudio son convincentes también son limitados por el pequeño número de pacientes; sin embargo, al utilizar una población subrepresentada y al tener 2 de 4 pacientes con diabetes e hipertensión le dan más relevancia; ya que según la Central Diseases Control las minorías raciales (afroamericanos e hispanos) son las más afectadas por COVID-19; y según un metaanálisis las personas con COVID-19 que tienen hipertensión y diabetes tuvieron una infección más grave; además cabe mencionar que la hipertensión preexistente aumenta el riesgo de ingreso en la UCI, ventilación mecánica y muerte en pacientes con COVID-19.^{51,61,62}

Oristrell et al⁵² en su estudio observacional de tipo cohorte, analizaron a 6252 personas suplementadas con calcitriol, dosis no indicada, y a 12504 personas no suplementadas con ningún compuesto de vitamina D; todas >18 años; obteniendo que el uso de calcitriol se asoció con un menor riesgo de infección por SARS-CoV2, COVID-19 menos grave y una reducción de la mortalidad en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, este último en especial en estadios 4 o 5, donde se observó una reducción del 43% en la mortalidad por COVID-19.⁵²

Este último resultado se apoya en la teoría que pacientes con ERC avanzada sintetizarían menos calcitriol endógeno por deficiencia de la 1-hidroxilasa, por lo que, al restaurar los niveles fisiológicos de dicha hormona, la mortalidad se reduce; sin embargo, dado que en pacientes con función renal normal hay menor riesgo, se deduce que los niveles supra fisiológicos de calcitriol son beneficiosos.^{49,64}

En el estudio de Annweiler et al⁵³, de tipo cuasi experimental, se administró suplementos con vitamina D₃ tomados antes o durante la pandemia en forma de bolo (es decir, 50 000 UI al mes, u 80 000 UI o 100 000 UI o 200 000 UI cada 2-3 meses) o suplementos diarios de 800 UI a 67 pacientes geriátricos hospitalizados durante 3 meses; 76,1% del grupo control y 53,6% del grupo comparación sobrevivieron; concluyendo que la administración de suplementos de vitamina D₃ se asoció a una mayor supervivencia a los 3 meses en pacientes de edad avanzada con COVID-19.⁵³

Arenas et al⁵⁴ en su estudio observacional de tipo cohorte multicéntrico, observaron a 228 pacientes en hemodiálisis con PCR positiva para SARS-CoV2, obteniéndose que tenían una deficiencia de vitamina D y niveles de calcitriol marcadamente reducidos, sugiriendo predisposición a peores resultados de la infección por COVID-19.^{54,65}

Esto se ve reforzado en que los pacientes tratados con paricalcitol, calcimiméticos o la combinación de ambos, mostraron una tasa de mortalidad más baja que los pacientes que no recibieron ningún tratamiento con alguno de los fármacos; esto independientemente de la dosis, pero si en mayor grado en aquellos tratados con paricalcitol.⁵⁴

En la investigación de Wen Tan et al⁵⁵, de tipo cohorte, se evaluaron 43 pacientes de COVID-19 de ≥ 50 años de años. El tratamiento fue una combinación de vitamina D₃ 1000 UI, magnesio 150 mg y vitamina B₁₂ 500 mcg a 17 de los 43 pacientes que en un inicio no requerían oxigenoterapia. El resultado fue que los pacientes no tratados siguieron presentando deterioro clínico que los llevó a requerir oxigenoterapia y/o apoyo de cuidados intensivos.⁵⁵

En resumen, estos estudios señalan que la vitamina D tiene una influencia significativa en la reducción de la tasa de mortalidad de pacientes con COVID-19.^{49,50,52,53,54} Asimismo, la incidencia en el requerimiento de ingreso a UCI fue levemente significativa.^{49,52,55}

Sin embargo, por el nivel en el que se encuentran los estudios observacionales, estos resultados pueden verse alterados, ya que en estos estudios no hay participación directa del investigador, ni un control adecuado del grupo de pacientes seleccionados, y las características basales diferentes entre los participantes de los grupos comparados, generando así sesgos altos.

Estos resultados, se explican debido a la influencia de la vitamina D, en cualquiera de sus formas, sobre diferentes sistemas del cuerpo. La vitamina D tiene capacidad inmunomoduladora pues incrementa la respuesta inmunitaria innata y adaptativa mediante el aumento en la producción de péptidos antimicrobianos, defensinas y otros componentes que tiene efectos antivirales directos; de estos, uno de los más importantes es el interferón tipo 1.³⁵ La vitamina D incrementa el efecto antiviral del interferón tipo 1 pues los receptores de la vitamina D disminuyen los efectos antivirales del interferón tipo 1, pues eliminan un factor fundamental de su señalización, este factor es el STAT-1; sin embargo, cuando los receptores de vitamina D se encuentran unidos con vitamina D, este efecto no sucede y por ende, mientras más cantidad de las diferentes formas biológicas de la vitamina D haya, más se unirán a sus receptores, lo cual incrementará la respuesta del interferón tipo 1.^{35,61,62}

Asimismo, junto a la capacidad inmunomoduladora se agrega la antiinflamatoria pues limita la tormenta de citocinas al reducir la producción de citocinas proinflamatorias por parte de las células T helper 1 (Th1), como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón- γ y al aumentar la expresión de citocinas antiinflamatorias por parte de los macrófagos.⁵⁹ Se ha postulado que vitamina D favorece la acidificación de los endolisosomas que contiene al SARS-CoV-2, lo cual hace que se liberen al citosol celular estimulando así a la autofagia celular. Por estos mecanismos ya mencionados es que se postula que la suplementación con vitamina D ayuda a la recuperación del COVID-19.^{35,62,63}

Diversas células del cuerpo como los neumocitos tipo II y las células presentadoras de antígeno son capaces de crear formas de vitamina D que

cumplen con las funciones inmunomoduladoras y antiinflamatorias ya mencionadas a partir de otras formas no activas; en caso de los neumocitos tipo II, estos tienen la capacidad de producir calcitriol $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ a partir del calcifediol ($25(\text{OH})\text{D}_3$); al igual que los macrófagos y las células dendríticas, que sintetizan 1,25 dihidroxivitamina D a partir de 25-hidroxivitamina D.^{61,63}

Por todos estos mecanismos, es que la vitamina D mantiene íntegro al epitelio pulmonar, tiene capacidad antiviral y modula la respuesta inflamatoria, reduciendo y evitando así la tormenta de citoquinas.

En el único estudio de casos y controles de Cereda et al⁵⁶, se obtuvo que el uso de suplementos de $25(\text{OH})\text{D}$ no se asoció ni con hospitalización ni mortalidad hospitalaria, más bien, se encontró una tendencia a una mortalidad 2 veces mayor para los usuarios de suplementos.⁵⁶

Contrastando los datos obtenidos con la literatura reciente, los estudios ya mencionados, Oristrell et al⁵² y Annweiler et al⁵³ sugirieron que una mayor cantidad de $25(\text{OH})\text{D}$ en suero se asocia con una menor enfermedad respiratoria y enfermedad crítica, así como con menores tasas de mortalidad, aunque también se ha informado de que no existe ninguna asociación.^{52,53,63,66}

Sin embargo, la inflamación relacionada con la enfermedad puede afectar negativamente al metabolismo de la $25(\text{OH})\text{D}$, en particular de su proteína de unión, lo que provoca una reducción de los niveles circulantes y un sesgo en la evaluación.^{51,67}

Estos estudios tuvieron varias limitaciones. En primer lugar, en algunas investigaciones se trataron de estudios observacionales realizados en pacientes ingresados durante la primera ola de pacientes que padecen COVID-19, en el que todos los diagnósticos de SARS-Cov-2 positivo no fueron realizados mediante PCR y la administración del tratamiento no fue aleatorizado, y se basó en el juicio clínico de los profesionales, incrementando el riesgo de sesgo.

En segundo lugar, dadas las características innatas de este estudio puede que algunas covariables y datos importantes no hayan sido consideradas en el proceso. En tercer lugar, la población fue mayormente de origen caucásico y no pueden excluir que sus resultados puedan ser diferentes en otros grupos étnicos. Por último, una población de estudio reducida población de estudio genera una menor potencia estadística y también incrementa los riesgos de los sesgos.

Concluyendo con los estudios observacionales, procedemos a evaluar a los ensayos clínicos, que le dan mayor peso a la investigación.

En la tabla 2, se mencionan las características extraídas de los ensayos clínicos seleccionados. Sabico et al⁵⁷, en su ensayo aleatorio multicéntrico, evaluaron a 69 adultos con COVID-19 de leve a moderada, administrando durante 2 semanas 5000 UI de vitamina D₃ oral a 36 pacientes y 1000 UI de vitamina D₃ oral a 33 pacientes al día; obteniendo que los 36 pacientes que recibieron 5000 UI tuvieron una reducción en el tiempo de recuperación de la tos y de la pérdida sensorial gustativa entre los pacientes con un estado subóptimo de vitamina D y con síntomas de COVID-19 de leves a moderados; por lo que el uso de 5000 UI de vitamina D₃, aunque sea de corta duración, se recomienda.⁵⁷

Se ha demostrado que los niveles bajos de vitamina D se asocian con COVID-19 más grave; esto se basa en la capacidad moduladora de la vitamina D sobre el sistema renina angiotensina aldosterona, pues altera la actividad de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA II), mediante el aumento de la expresión de la proteína del receptor ECA II, la cual se encuentra disminuida en pacientes con COVID-19, pues el SARS-CoV-2 ingresa a las células respiratorias usando dichas proteínas; así pues, al incrementar la proteína del receptor ECA II equilibra el sistema renina angiotensina afectado en los pacientes con COVID-19, lo cual se relaciona con menor daño pulmonar como se evidenció en un estudio en ratas con SDRA a las cuales se le administró vitamina D.^{57,60,62} Asimismo, podemos encontrar los receptores ECA II en las células epiteliales de la lengua, y dado que se ven afectados por el SARS-CoV-2, esto podría explicar la ageusia

que se manifiesta en algunos pacientes con COVID-19, no obstante, la evidencia aún es escasa.^{68,69}

En España, Entrenas et al⁵⁸ realizaron un ensayo piloto aleatorizado, se encontró que en 76 adultos (media, 53 años; 40,8% mujeres) hospitalizados por COVID-19, que el tratamiento con calcifediol (es decir, 25(OH)D) combinado con la atención estándar redujo el número de ingresos a UCI en comparación con la atención estándar sola (respectivamente, 2% versus 50%; $P < 0,001$).⁵⁸

Murai et al⁵⁹. en su ensayo multicéntrico, doble ciego, aleatorizado controlado con placebo, realizado en dos centros de Sao Paulo, Brasil. En el estudio participaron 240 pacientes hospitalizados con COVID-19 moderado a severo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir una dosis oral única de 200 000 UI de vitamina D3 ($n = 120$) o placebo ($n = 120$). Se obtuvo que la diferencia entre el grupo de vitamina D3 y el grupo de placebo no fue significativa para la mortalidad intrahospitalaria (7,6% frente a 5,1%), el ingreso en UCI (16,0% frente a 21,2%), o necesidad de ventilación mecánica (7,6% frente a 14,4%).⁵⁹

Sistanizad et al⁶⁰, en su ensayo clínico prospectivo y aleatorio, 36 pacientes ventilados de la UCI fueron asignados al azar para recibir una única dosis de vitamina D intramuscular de 300 000 UI o su placebo. Los resultados muestran que la inyección de vitamina D produce un significativo aumento de los niveles medios de vitamina D en el séptimo día del estudio ($+3,5 \pm 1,3$ frente a $-0,4 \pm 0,2$) y niveles de TAC ($3,2 \pm 3,9$ vs $-2,0 \pm 2,6$). La duración de la estancia en la UCI fue de $18,3 \pm 8,4$ y $25,4 \pm 6,6$ días. 12 pacientes del grupo placebo y 5 del grupo de la vitamina D murieron durante el período de estudio de los 28 días del estudio. La duración de la ventilación mecánica fue de $15,7 \pm 9,3$ frente a $22,6 \pm 9,1$ días en los grupos de vitamina D y placebo, respectivamente.⁶⁰

Esto se debe a que la vitamina D cumple un rol fundamental en la función inmunitaria y en la modulación cardiovascular; además tiene función antioxidante pues expresa el Glutati6n (GSH), el super6xido dismutasa

(SOD) y la SOD GSH peroxidasa, las cuales son moléculas de la defensa antioxidante; debido a los roles ya mencionados, la vitamina D favorece la recuperación en enfermedades críticas.

En resumen, estos ensayos clínicos evidencian que la vitamina D podría tener influencia en la reducción de la sintomatología de los pacientes con COVID-19.⁵⁷ Respecto al ingreso y/o tiempo de permanencia en UCI, no se encontró reducción en el tiempo de permanencia, pero sí en el número de ingresos.^{58,60} Asimismo, en la reducción de la mortalidad no se encontró diferencias significativas.^{58,60}

El análisis de riesgo de sesgo de estos ensayos clínicos se basó en la herramienta del Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, que es utilizada para medir el sesgo en estudios aleatorizados, teniendo así una mejor evaluación de los ensayos clínicos seleccionados, clasificándolos por alto, bajo y poco claro riesgo de sesgo.⁴⁷

Sin embargo, de acuerdo al análisis de sesgos, de los 4 estudios clínicos seleccionados, solo el estudio de Murai et al⁵⁹ tiene riesgo de sesgo bajo de 100% en todos los criterios evaluados, los estudios de Sabico et al⁵⁷ y Entrenas et al⁵⁸ tienen 2 criterios con sesgos altos que representan el 33,33% del total de criterios y el estudio de Sistanizad et al⁶⁰ tiene 2 criterios de sesgo poco claros que representando también el 33,33% del total de criterios; por lo tanto, las evidencias sobre el probable efecto de la vitamina D en la recuperación de pacientes con COVID-19 aún no son consistentes para tal conclusión, siendo necesario también más estudios clínicos con mayor población.

VI. CONCLUSIONES

- La vitamina D tiene papel inmunomodulador y antiinflamatoria, esto parece intervenir en la reducción de la sintomatología (reduce en el tiempo de recuperación de la tos y de la pérdida sensorial gustativa entre los pacientes con un estado subóptimo de vitamina D y con síntomas de COVID-19 de leve a moderado), riesgo de ingreso a UCI y la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19 ya sea que se suministre solo o como coadyuvante, sin embargo, las evidencias no son clínicamente significativas para confirmar que la vitamina D tiene un efecto concreto para la recuperación de COVID-19.

VII. RECOMENDACIONES

- Se recomienda la elaboración de otras investigaciones, en especial de ensayos clínicos aleatorios para poder validar la eficacia de los suplementos de vitamina D.
- Para evitar riesgos de sesgos y tener resultados más específicos, se debería considerar diversas covariables, como etnia, comorbilidades, factor socioeconómico, tipo de variante SARSCoV-2, tratamientos farmacológicos no COVID-19, tipo de alimentación ya que en muchos de estas covariables influyen tanto en los niveles de vitamina D como en el desarrollo de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Huang Y, Zhang Y, Ma L. Meta-analysis of laboratory results in patients with severe coronavirus disease 2019. *Experimental and Therapeutic Medicine* [Internet]. 2021 [Citado 17 abril 2021]; 21(5). Disponible en: https://go.gale.com/ps/retrieve.do?tabID=T002&resultListType=RESULT_LIST&searchResultsType=SingleTab&hitCount=27231&searchType=BasicSearchForm¤tPosition=7&docId=GALE%7CA658459052&docType=Report&sort=Relevance&contentSegment=ZHCC&prodId=HRCA&pageNum=1&contentSet=GALE%7CA658459052&searchId=R4&userGroupName=univcv&inPS=true.
2. Atalar M, Caylak H, Atasoy D, Centinkaya N, Dogan O. Thorax CT Findings in Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Erciyes Medical Journal* [Internet]. 2021 [Citado 17 abril 2021]; 43(2). Disponible en: https://go.gale.com/ps/retrieve.do?tabID=T002&resultListType=RESULT_LIST&searchResultsType=SingleTab&hitCount=27231&searchType=BasicSearchForm¤tPosition=1&docId=GALE%7CA654455193&docType=Report&sort=Relevance&contentSegment=ZHCC&prodId=HRCA&pageNum=1&contentSet=GALE%7CA654455193&searchId=R4&userGroupName=univcv&inPS=true.
3. Trick W, Badri S, Doshi K, Zhang H, Rezai K et al. Epidemiology of COVID-19 vs. influenza: Differential failure of COVID-19 mitigation among Hispanics, Cook County Health, Illinois. *PLoS One* [Internet]. 2021 [Citado 17 abril 2020]; 16(1). Disponible en: <https://search.proquest.com/coronavirus/docview/2482650799/fulltextPDF/D1B5536D93E54013PQ/10?accountid=37408, 10.1371/journal.pone.0240202>
4. Singh K, Koondal D, Mohan S, Jaganathan S, Deepa M et al. Health, psychosocial, and economic impacts of the COVID-19 pandemic on people with chronic conditions in India: a mixed methods study. *BMC Public Health* [Internet]. 2021 [Citado 17 abril 2020]; 21(1). Disponible en: https://go.gale.com/ps/retrieve.do?tabID=T002&resultListType=RESULT_LIST&searchResultsType=SingleTab&hitCount=27231&searchType=BasicSearchForm¤tPosition=7&docId=GALE%7CA658549098&docType=Report&sort=Relevance&contentSegment=ZHCC&prodId=HRCA&pageNum=1&contentS

et=GALE%7CA658549098&searchId=R3&userGroupName=univcv&inPS=true.

5. Johns Hopkins University. COVID-19 Data Repository. Disponible en: <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>.
6. Ministerio de Salud. Sala Situacional Covid-19 Perú. Disponible en: https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp.
7. Wang D, Hu B, Hu C. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA [Internet]. 2020 [Citado 17 abril 2021]; 323(11): 1061-1069. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2761044>
8. Charoenngam N, Shirvani A, Holick M. Vitamin D and Its Potential Benefit for the COVID-19 Pandemic. Endocrine Practice [Internet]. 2021 [Citado 17 abril 2021]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530891X21000872>.
9. Amor S, Fernández L, Baker D. Innate immunity during SARS-CoV-2: evasion strategies and activation trigger hypoxia and vascular damage. Clinical & Experimental Immunology [Internet]. 2020 [Citado 17 abril 2021]; 202(2): 193-209. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cei.13523>
10. Vabret N, Britton G, Gruber C, Hegde S, Kim J et al. Immunology of COVID-19: Current State of the Science. Immunity [Internet]. 2020 [Citado 17 abril 2021]; 52(6): 910-941. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1074761320301837>.
11. Asaduzzaman M, Hossain N, Abul M, Shahid A, Alam A. Immune response in COVID-19: A review. Journal of Infection and Public Health [Internet]. 2020 [Citado 17 abril 2021]; 13(11): 1619-1629. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1876034120305670>.
12. Bikle D. Vitamin D: Newer Concepts of Its Metabolism and Function at the Basic and Clinical Level. Journal of the Endocrine Society [Internet]. 2020 [Citado 17 abril 2021]; 4(2): bvz038. Disponible en: <https://academic.oup.com/jes/article/4/2/bvz038/5731496#207222824>.
13. Vanherwegen A, Gysemans C, Mathieu C. Regulation of Immune Function by Vitamin D and Its Use in Diseases of Immunity. Endocrinol Metab Clin N Am

- [Internet]. 2017 [Citado 17 abril 2021]; 46(4): 1061–1094. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080635/>.
14. Rodríguez A, Montelongo E, Martínez A, Puente A, Reyes R. La deficiencia de vitamina D es un factor de riesgo de mortalidad en pacientes con COVID-19. *Rev Sanid Milit Mex* [Internet]. 2020 [Citado 17 abril 2021]; 74(1-2): 106-113. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=93773>.
 15. Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients* [Internet]. 2020 [Citado 17 abril 2021]; 12(4): 988. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252338/10.3390/nu12040988>.
 16. Das R, Singh M, Naik S. Vitamin D as an adjunct to antibiotics for the treatment of acute childhood pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [Citado 17 abril 2021]; 7: CD 011597. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011597.pub2/full>.
 17. Stroehlein J, Wallqvist J, Iannizzi C, Mikolajewska A, Metzendorf M, Benstoem C et al. Vitamin D supplementation for the treatment of COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2021 [Citado 17 abril 2021]; 24; 5(5): CD015043. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD015043/full>.
 18. Petrelli F, Luciani A, Perego G, Dognini G, Colombelli P et al. Therapeutic and prognostic role of vitamin D for COVID-19 infection A systematic review and meta-analysis of 43 observational studies. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [Internet]. 2021 [Citado 17 abril 2021]; 211(1): 105883. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076021000765>.
 19. Bassatne A, Basbous M, Chakhtoura M, Zein O, Rahme M et al. The link between COVID-19 and Vitamin D (VIVID): A systematic review and meta-analysis. *Metabol Clin Exp* [Internet]. Mar 2021 [Citado 5 junio 2021]; 119: 154753. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0026049521000536>.

20. Abioye A, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. [Internet]. Jan 2021 [Citado 5 junio 2021]; 6(1): e003176. Disponible en: <https://gh.bmj.com/content/6/1/e003176>.
21. Wu, Z., McGoogan, J.M. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* [Internet]. 2020 [Citado 12 mayo 2021]; 323(13):1239–1242. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2762130>.
22. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet* [Internet] 2020. [Citado 12 mayo 2021]; 395: 507–513. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).
23. Gralinski L, Baric R. Molecular pathology of emerging coronavirus infections. *J Pathol* [Internet]. 2015. [Citado 12 mayo 2021]; 235: 185–195. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25270030/>
24. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol* [Internet]. 2020. [Citado 12 mayo 2021]; 38: 1-9. Disponible en: <https://apjai-journal.org/wp-content/uploads/2020/03/1.pdf>
25. Ying T, Li W, and Dimitrov DS. Discovery of T-Cell Infection and Apoptosis by Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Infect Dis* [Internet]. 2016. [Citado 12 mayo 2021]; 213: 877–879. Disponible en: <https://academic.oup.com/jid/article/213/6/877/2459236>
26. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. *J Exp Med* [Internet]. 2020. [Citado 12 mayo 2021]; 217(6): e20200678. Disponible en: [10.1084/jem.20200678](https://doi.org/10.1084/jem.20200678).
27. Zhang L, Zhu F, Xie L, et al. Clinical characteristics of COVID-19-infected cancer patients: A retrospective case study in three hospitals within Wuhan, China. *Ann Oncol*. [Internet]. 2020. [Citado 12 mayo 2021]; 31(7):894-901. Disponible en: [10.1016/j.annonc.2020.03.296](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.296).
28. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* [Internet]. 2020.

- [Citado 12 mayo 2021]; 395: 497–506. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext).
29. Indini A, Rijavec E, Ghidini M, Bareggi C, Cattaneo M et al. Coronavirus infection and immune system: An insight of COVID-19 in cancer patients. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [Internet]. 2020 [Citado 12 mayo 2021]; 153: 103059. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842820301955>,
 30. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* [Internet]. 2020. [Citado 12 mayo 2021]; 130(5): 2620–2629. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
 31. Newton AH, Cardani A, Braciale TJ. The host immune response in respiratory virus infection: balancing virus clearance and immunopathology. *Semin Immunopathol* [Internet]. 2016. [Citado 12 mayo 2021]; 38: 471-482. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26965109/>
 32. Wimalawansa S. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [Internet]. 2018 [Citado 15 mayo 2021]; 175: 60-81. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076016302527?via%3Dihub>
 33. Bilezikian J, Bikle D, Hewison M, Lazaretti M, Formenti A et al. Mechanisms in endocrinology: Vitamin D and COVID-19. *Europ Journ Endocrinol* [Internet]. 2020 [Citado 15 mayo 2021]; 183(5): 133-147. Disponible en: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/183/5/EJE-20-0665.xml?body=pdf-10417>.
 34. Sassi F, Tamone C, D'Amelio P. Vitamin D: Nutrient, Hormone and Immunomodulator. *Nutrients* [Internet]. 2018 [Citado 17 abril 2021]; 10: 1656. Disponible en: https://www.mdpi.com/2072-6643/10/11/1656#stats_id
 35. Bishop E, Ismailova A, Dimeloe S, Hewison M, White J. Vitamin D and Immune Regulation: Antibacterial, Antiviral, Anti-Inflammatory. *JBMR Plus* [Internet]. 2021 [Citado 17 abril 2021]; 5(1): e10405. Disponible en:

<https://search.proquest.com/coronavirus/docview/2481179530/fulltextPDF/CF17BF8EAF4D45BDPQ/10?accountid=37408>.

36. Yamamoto E, Jorgensen T. Immunological effects of vitamin D and their relations to autoimmunity. *Journal of autoimmunity* [Internet]. 2019 [Citado 17 abril 2021]; 100: 7-16. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0896841119300332>.
37. Chirumbolo S, Bjorklund G, Sborina A, Vella A. The Role of Vitamin D in the Immune System as a Pro-Survival Molecule. *Clinical Therapeutics* [Internet]. 2017 [Citado 17 abril 2021]; II(II): 1-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149291817302357>
38. Rosen Y, Daich J. Vitamin D and autoimmunity. *Scandinav Journ Rheumat* [Internet]. 2016 [Citado 10 mayo 2021]; 45(6):439-447. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/03009742.2016.1151072>.
39. Reyes E, Hernández R. La vitamina D como elemento terapéutico en las enfermedades inmunológicas. *Rev. electron. Zoilo* [Internet]. 2015 [citado 25 mayo 2021]; 40(12): [aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/388>.
40. Mitchell F. Vitamin-D and COVID-19: do deficient risk a poorer outcome? *Lancet: Diabetes and Endocrinology* [Internet]. 2020 [citado 25 mayo 2021]; 8: 570. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30183-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30183-2)
41. Marazuela M, Giustina A, Puig M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic. *Rev End Metab Disord* [Internet]. 2020 [citado 25 mayo 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09569-2>
42. Hastie C, Mackay D, Ho F, Celis-Morales C, Katikireddi S, Niedzwiedz C et al. Vitamin D concentrations and COVID-19 infection in UK Biobank. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews* [Internet]. 2020 [citado 25 mayo 2021]; 14: 561–565. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.050>
43. Daneshkhah A, Agrawal V, Eshein A, Subramanian H, Kumar H, Backman V. Evidence for possible association of vitamin D status with cytokine storm and unregulated inflammation in COVID-19 patients. *Aging Clin Exp Res.* [Internet]. 2020 [citado 25 mayo 2021]; 32(10): 2141–2158. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7465887/>.

44. Grant W, Giovannucci E. The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918–1919 influenza pandemic in the United States. *Dermato Endocrin* [Internet]. 2009 [Citado 15 mayo 2021]; 1(4). Disponible en: <https://doi.org/10.4161/derm.1.4.9063>.
45. Bui L, Zhu Z, Hawkins S, Cortes A, Bellon A. Vitamin D regulation of the immune system and its implications for COVID-19: A mini review. *SAGE Open Medicine* [Internet]. 2021 [Citado 15 mayo 2021]; 9: 1-8. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20503121211014073>.
46. Lai C, Shih T, Ko W, Tang H, Hsueh P. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. [Internet]. 2020 [Citado 15 mayo 2021]; 55(3): 105924. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127800/>.
47. Higgins J, Green S. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0. *Cochr Collab* [Internet]. 2011: 1–639. Disponible en: https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf.
48. Page M, McKenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 2021; 372: n71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33782057/>
49. Nogues X, Ovejero D, Pineda M, Bouillon R, Arenas D, Pascual J et al. Calcifediol Treatment and COVID-19-Related Outcomes. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021; 106(10): e4017-e4027. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34097036/>.
50. Alcalá J, Limia L, Gomez R, Martin M, Cortés B, Zambrana J et al. Calcifediol Treatment and Hospital Mortality Due to COVID-19: A Cohort Study. *Nutrients* [Internet]. 2021; 13(6): 1760. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu13061760>.
51. Ohaegbulam K, Swalih M, Patel P, Smith M, Perrin R. Vitamin D Supplementation in COVID-19 Patients: A Clinical Case Series. *Americ Journ Therap* [Internet]. 2020; 27(5): e485–e490. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7473790/>.

52. Oristrell J, Oliva J, Subirana I, Casado E, Domínguez D, Toloba A et al. Association of Calcitriol Supplementation with Reduced COVID-19 Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Biomedicines* [Internet]. 2021, 9(5), 509; <https://doi.org/10.3390/biomedicines9050509>.
53. Annweiler C, Beaudenon M, Simon R, Guenet M, Otekpó M, C  larier T et al. Vitamin D supplementation prior to or during COVID-19 associated with better 3-month survival in geriatric patients: Extension phase of the GERIA-COVID study. *Journ Ster Biochem Mol Bio* [Internet]. 2021. [Citado 15 octubre 2021]; 213: 105958. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076021001515?via%3>
Dihub
54. Arenas M, González E, Riera M, Rinc  n A, López A, Cao H et al. Mortality in Hemodialysis Patients with COVID-19, the Effect of Paricalcitol or Calcimimetics. *Nutrients* [Internet]. 2021; 13(8): 2559. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/8/2559>.
55. Tan C, Ho L, Kalimuddin S, Zhi B, Teh Y. Thien S et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition* [Internet]. 2020; 79–80: 111017. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900720303002?via%3>
Dihub
56. Cereda E, Bogliolo L, Lobascio F, Barichella F, Zecchinelli A, Pezzoli G et al. Vitamin D supplementation and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients from the outbreak area of Lombardy, Italy. *Nutrition* [Internet] 2020; 82: 111055. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0899900720303385?via%3>
Dihub.
- Sabico S, Enani M, Sheshah E, Aljohani N, Aldisi D et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients* [Internet] 2021. [Citado 15 octubre 2021]; 13: 2170. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu130721702021>
57. Sabico S, Enani M, Sheshah E, Aljohani N, Aldisi D, Alotaibi N et al. Effects of a 2-Week 5000 IU versus 1000 IU Vitamin D3 Supplementation on Recovery of

- Symptoms in Patients with Mild to Moderate Covid-19: A Randomized Clinical Trial. *Nutrients* [Internet]. 2021. [Citado 15 octubre 2021]; 13: 2170. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/7/2170>.
58. Entrenas M, Entrenas L, Vaquero J, Alcalá J, López J, Bouillon R et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. [Internet]. 2020. [Citado 15 octubre 2021]; 203: 105751. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0960076020302764?via%3Dihub>.
59. Murai I, Fernandes A, Sales L, Pinto A, Goessler K et al. Effect of a Single High Dose of Vitamin D3 on Hospital Length of Stay in Patients With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2021. [Citado 15 octubre 2021]; 325(11): 1053-1060. Disponible en: [doi:10.1001/jama.2020.26848](https://doi.org/10.1001/jama.2020.26848).
60. Sistanizad M, Koucheck M, Miric M, Salarianc S, Shojaei S, Moeini F et al. High dose vitamin D improves total serum antioxidant capacity and ICU outcome in critically ill patients - A randomized, double-blind clinical trial. *Europ Journ Integ Med* [Internet]. 2021; 22: 101271. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1876382020314529>.
61. Xiao D, Li X, Su X, Mu D, Qu Y. Could SARS-CoV-2-induced lung injury be attenuated by vitamin D?. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020. [Citado 15 octubre 2021]; 102: 196-202. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33129966/>.
62. Shi Y, Liu T, Fu J, Xu W, Wu L, Hou A et al. Vitamin D/VDR signaling attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by maintaining the integrity of the pulmonary epithelial barrier. *Mol Med Rep* [Internet]. 2016. [Citado 15 octubre 2021]; 13: 1186–1194. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4732862/>.
63. Yang J, Zhang H, Xu J. Effect of Vitamin D on ACE2 and Vitamin D receptor expression in rats with LPS-induced acute lung injury. *Chinese J Emerg Med* [Internet]. 2016; 25(12): 1284–1289. Disponible en:

<http://www.chinadoi.cn/portal/mr.action?doi=10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.12.016>.

64. Levin A, Bakris G, Molitch M, Smulders M, Tian, J, Williams L et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* [Internet]. 2007; 71(1): 31–38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18626497/>.
65. Zhang Y, Darssan D, Pascoe E, Johnson D, Pi H, Dong J. Vitamin D status and mortality risk among patients on dialysis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nephrol. Dial. Transplant* [Internet]. 2018; 33: 1742-1751. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29481620/>.
66. Shah M, Sachdeva M, Dodiuk-Gad RP. COVID-19 and racial disparities. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2020; 83(1): e35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162783/>.
67. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li x, Huang Q et al. Prevalence and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* [Internet]. 2020; 127: 104371. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32315817/>.
68. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2020; 12(1): 8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32094336/>.
69. Vaira L, Salzano G, Fois A, Piombino P, De Riu G. Potential pathogenesis of ageusia and anosmia in COVID-19 patients. *International Forum of Allergy & Rhinology* [Internet]. 2020; 10(9): p. 1103-1104. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alr.22593>

ANEXOS

Anexo 1: Matriz de operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Escala de medición
Vitamina D	Vitamina liposoluble que según sus niveles séricos tiene un efecto modulador en el sistema inmunológico. ⁴⁵	Se determinó a través de los artículos de fuentes primarias que indiquen la aplicación de suplementación de vitamina D.	Grupo experimental Grupo placebo	Cualitativa nominal
Covid 19	Enfermedad infecciosa causada por el SarScoV-2 que en casos graves presentan un síndrome de dificultad respiratoria aguda que puede conducir a la muerte. ⁴⁶	Se consideró aquellas investigaciones de fuentes primarias en las que las detecciones de SarsCoV-2 positivo se hayan realizado con la prueba molecular y/o antigénica debido a su mayor sensibilidad y especificidad.	Positivo Negativo	Cualitativa nominal

Anexo 2: Algoritmos de búsqueda

Buscador	Algoritmo
PubMed	<p>#1: "Vitamin D"[Mesh] #2: ("Adjuvants, Pharmaceutic" [Pharmacological Action] OR "Adjuvants, Immunologic" [Pharmacological Action]) #3: "Therapeutics"[Mesh] (para google los demás) #4 ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh])</p> <p>#1 AND #2 AND #3 AND #4 "Vitamin D"[Mesh] AND ("Adjuvants, Pharmaceutic" [Pharmacological Action] OR "Adjuvants, Immunologic" [Pharmacological Action]) AND "Therapeutics"[Mesh] AND ("COVID-19"[Mesh] OR "SARS-CoV-2"[Mesh]) #1 AND #3 AND #4 (#1, #2, #3, AND #4) OR (#1 AND #3 AND #4)</p>
Google Academic	<p>#1: "Vitamin D" #2: adjuvant #3: therapeutic #4 "COVID-19"OR "SARS-CoV-2"</p> <p>Intitle: "Vitamin D"AND adjuvant AND therapeutic AND "COVID-19"OR "SARS-CoV-2"</p>

Anexo 3: Ficha de selección de fuentes de consulta potenciales

Título del estudio	_____		
Criterios de identificación	Ítem	Respuesta	N°
Criterios de tamizaje	Título y resumen relacionado con las variables	Sí () No ()	
	Presenta texto completo en línea y/o que sea descargable directamente o por herramientas externas	Sí () No ()	
	Revisado por pares	Sí () No ()	
	Estudio con antigüedad de publicación no mayor de tres años	Sí () No ()	
	Estudio en idioma inglés, español o portugués	Sí () No ()	
	¿Es un artículo con diseño de estudio clínico?	Sí () No ()	
Diseño	¿Se realiza en seres humanos?	Sí () No ()	
	¿Se estudia a pacientes mayores de 18 años?	Sí () No ()	
	Son adecuados los criterios de elegibilidad del paciente	Sí () No ()	
	El tamaño de la muestra fue determinado estadísticamente	Sí () No ()	
	Indica los procedimientos explícitos para el enrolamiento de los participante	Sí () No ()	
	¿El muestreo es aleatorio?	Sí () No ()	
	Describe el método de asignación aleatoria utilizado	Sí () No ()	

	Indica si se mantuvo la secuencia de asignación oculta hasta el final del estudio	Sí () No ()	
	Indica si hubo enmascaramiento o doble enmascaramiento en la muestra.	Sí () No ()	
	Indica el procedimiento de reclutamiento	Sí () No ()	
	Indica los grupos de tratamientos con el fármaco (o producto) bien definidos (dosis y/o cantidad, días de tratamiento)	Sí () No ()	
	Indican cuáles fueron las medidas adoptadas para la adherencia de los pacientes	Sí () No ()	
	Indica si se compara con un placebo, y en las mismas condiciones que los tratamientos	Sí () No ()	
	Presenta evaluación y reporte de reacciones adversas	Sí () No ()	
	Presenta evaluación de calidad de vida relacionada a salud	Sí () No ()	
	Los resultados se relacionan con el objetivo propuesto	Sí () No ()	
	Los resultados son descritos correctamente	Sí () No ()	
Aspectos éticos	Aprobado por un comité de ética	Sí () No ()	
	Indica consentimiento informado de los pacientes	Sí () No ()	
Total			

Anexo 3: Formato de evaluación por juicio de expertos

Respetado juez, usted ha sido seleccionado para evaluar el instrumento de recolección de artículos. Su participación será fundamental para las evidencias de la validez del constructo basada en el contenido de la prueba.

Agradezco anticipadamente su valiosa contribución.

I. DATOS PERSONALES (Por favor sírvase completar la información)

Nombres y apellidos:

Profesión:

Grado académico:

Afiliación institucional:

Área de experiencia profesional:

II. INFORMACIÓN DEL INSTRUMENTO

Denominación de la prueba:

Instrumento de recolección de artículos

Autores:

Rojas Tacanga, Linda Saraí

Procedencia:

Elaborado por la autora.

Objetivos de la prueba:

Principal

“Evaluar si la suplementación con vitamina D es eficaz como coadyuvante en el tratamiento farmacológico de pacientes con COVID-19”

Específicos

- Analizar la efectividad de la vitamina D en pacientes hospitalizados y su tiempo de estancia.
- Evaluar la efectividad de la vitamina D en los pacientes con COVID-19 moderado – grave.
- Evaluar si la administración de vitamina D tiene influencia en el ingreso de pacientes con COVID-19 a UCI.

Dirigido a:

Característica de la prueba: Consta de 3 criterios los mismos que contienen en el primer criterio 6 items, en el segundo criterio 17 items, en el tercer criterio 2 items. Todos ellos son calificados con respuestas de sí o no.

Definición de las variables

Vitamina D: Vitamina liposoluble que según sus niveles séricos tiene un efecto modulador en el sistema inmunológico.

Covid-19: Enfermedad infecciosa causada por el SarScoV-2 que en casos graves presentan SDRA que puede conducir a la muerte.

Técnicas e instrumentos de recolección datos

Se utilizará la técnica de análisis documental y bibliográfica de ensayos clínicos aleatorios controlados en revistas indexadas, que se buscará en las bases de datos científicas en los idiomas inglés y español.

INSTRUCCIONES PARA EL JUEZ

A continuación, encontrará la siguiente tabla en la que se le solicita que por favor marque con (X) y, comente para su mejora.

N°	ÍTEMS	Esencial	Útil pero prescindible	Innecesario	Sugerencias
1	Título y resumen relacionado con las variables				
2	Presenta texto completo en línea y/o que sea descargable directamente o por herramientas externas				
3	Revisado por pares				
4	Estudio con antigüedad de publicación no mayor de cinco años*				
5	Estudio en idioma inglés, español o portugués**				
6	¿Es un artículo con diseño de estudio clínico?				
7	¿Se realiza en seres humanos?				
8	¿Se estudia a pacientes mayores de 18 años?				
9	Son adecuados los criterios de elegibilidad del paciente				
10	El tamaño de la muestra fue determinado estadísticamente				
11	Indica los procedimientos explícitos para el enrolamiento de los participante				

12	¿El muestreo es aleatorio?				
13	Describe el método de asignación aleatoria utilizado				
14	Indica si se mantuvo la secuencia de asignación oculta hasta el final del estudio				
15	Indica si hubo enmascaramiento o doble enmascaramiento en la muestra.				
16	Indica el procedimiento de reclutamiento				
17	Indica los grupos de tratamientos con el fármaco (o producto) bien definidos (dosis y/o cantidad, días de tratamiento)				
18	Indican cuáles fueron las medidas adoptadas para la adherencia de los pacientes				
19	Indica si se compara con un placebo, y en las mismas condiciones que los tratamientos				
20	Presenta evaluación y reporte de reacciones adversas				
21	Presenta evaluación de calidad de vida relacionada a salud				

22	Los resultados se relacionan con el objetivo propuesto				
23	Los resultados son descritos correctamente				
24	Aprobado por un comité de ética				
25	Indica consentimiento informado de los pacientes				

Apreciaciones u observaciones generales:

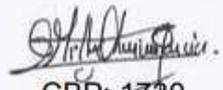
*La antigüedad debe ser de 3 años, considerando que el COVID-19 se detectó por primera vez a finales del año 2019.

**También podrían considerarse artículos en portugués, ya que hay artículos recientes en ese idioma.



Margarita M. Vergara Plasencia
NUTRICIONISTA
CNP. 0110

Margarita Vergara Plasencia
DNI:17900300
CNP: 110



CBP: 1730

Nélida Milly Esther Otiniano García
DNI: 17820984
CBP: 1730



Lilia Rosario Rodríguez Hidalgo

CNP: 0176

DNI: 17915953